Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Gießen.
Direktor: Geh. Med.-Rat Professor Dr. Geppert.

Lane Medical Library

Schicksal des Isapogens im Organismus.

DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

Lilly Bötticher

aus Giessen.

Giessen 1928

Druckerei Albin Klein in Giessen
vorm. Wilh. Keller, gegr. 1783

162

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen.

Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Geppert.

Seit längerer Zeit ist das Isapogen in die Therapie eingeführt. Es enthält Jod, das 6prozentig in Kampfer gelöst ist, und beim Einreiben in die Haut resorbiert werden soll. Als klinische Indikationen für die Isapogen-Therapie kommen in Betracht: Muskelrheumatismus, Neuralgieen, pleuritische Affektionen, Asthma bronchiale usw. Dabei werden jedesmal 1 bis 2 Teelöffel des Präparates auf die Haut eingerieben.

Nach Zachariae[1]) sollen nach Einreiben des Isapogens Veränderungen an der Haut auftreten, die er wie folgt beschreibt: „Bringt man eine kleine Menge des Isapogens mit der Haut in Berührung und reibt es unter leichtem Druck ein, so entsteht eine intensive Hyperämie. Bei mikroskopischer Betrachtung der behandelten Hautstellen bemerkt man die Oeffnung bisher geschlossener Kapillaren und eine Beschleunigung der Blutströmung.“ Es wird demnach angenommen, daß der Kampfer durch seine hautreizende Wirkung einen resorptionsbeschleunigenden Effekt haben werde, und daß das Jod nach seiner Resorption im Blut zirkuliert und zum Schluß im Urin, und zwar, wie angenommen wird, als Jodkali, ausgeschieden wird. In der Tat sind in einer Reihe von Fällen Jodmengen im Urin nachgewiesen worden. Ueber die zeitliche Jodausscheidung im Urin äußert sich Zachariae (cf. 1) dahin, daß binnen einer Stunde Jod im Harn auftreten muß, und daß nach Verlauf von 48 Stunden keine Spur von Jod mehr im Urin sein soll.

Nun sind, soweit die Literatur sich übersehen läßt, über die

[1]) Zachariae. Perkutane Jod-Behandlung. Med. Welt. Nr. 39.

Ausscheidung des Jodes nach Isapogeneinreibung bisher nur qualitative Jodreaktionen im Urin angestellt worden. Es erscheint daher wünschenswert, einmal festzustellen:

1. Wieviel Jod im Urin quantitativ ausgeschieden wird,
2. wie lange die Ausscheidung dauert, und
3. wie hoch sich der Jodgehalt des Blutes nach der Einreibung stellt.

Ich habe entsprechende Versuche zunächst am Hunde (Blut und Urin) und dann, wenigstens so weit die Ausscheidung des Jodes im Urin in Frage kommt, auch am Menschen angestellt.

Für den Jodnachweis bediente ich mich der Methoden, die in den letzten Jahren im Pharmakologischen Institut in Gießen benutzt wurden.

Was zunächst den Jodnachweis im Blut anbetrifft, so werden nach der Blutentnahme und Defibrinierung 5 ccm zur Analyse verwendet. Diese Blutmenge wird mit 25 ccm 10prozentiger (jodfreier) Natronlauge in einer Nickelschale versetzt. Der Rand dieser Schale hat einen Durchmesser von 12 cm, die Tiefe beträgt 6 cm. Hierauf wird über der Flamme aufgekocht. Ist die Flüssigkeit ziemlich dickflüssig geworden, so verbreitet man sie durch passende Neigung der Schale möglichst weit über die Wand und erhitzt darauf zunächst bis zur Trockne und dann weiterhin vorsichtig bis zur Verkohlung; doch darf der Kessel niemals in auch nur schwache Rotglut geraten. Nach der Verkohlung werden 25 ccm Wasser zugesetzt und dann wird, wie oben beschrieben, wieder verkohlt. Der Prozeß wiederholt sich, bis bei der Erhitzung eine grau-weiße Masse übrig bleibt. Nun wird das Ganze nochmals in Wasser gelöst, aufgekocht und in ein Becherglas übergeführt, die Nickelschale mit verdünnter Schwefelsäure mittels eines Gummiwischers gründlich ausgewischt, und diese Flüssigkeit ebenfalls in das Becherglas gegossen. Die zugesetzte Schwefelsäure genügt meist, die Flüssigkeit sauer zu machen, sonst setzt man noch weiter H_2SO_4 zu. Hierauf kommt das Ganze auf ein Nutschenfilter, wird abgesaugt, und das Filter mit dest. Wasser nachgewaschen. Das Filtrat muß wasserklar sein.

Nunmehr wird Kaliumnitrit in 3prozentiger Lösung zugesetzt und mit Schwefelkohlenstoff im Scheidetrichter ausge-

schüttelt. Der Schwefelkohlenstoff muß frisch destilliert und auch in höherer Schicht vollkommen farblos sein. Zur Ausschüttelung nimmt man im ganzen 20 ccm Schwefelkohlenstoff. Er wird zum Schluß abgezogen, mit Wasser ausgeschüttelt, und dann die Jodbestimmung vorgenommen. Ist die Jodmenge etwas größer, so daß die Färbung deutlich ist, so wird mit $^1/_{127}$ Normal-Natriumthiosulfatlösung (1 ccm = 1 mg Jod) titriert. Bei geringen Jodmengen untersucht man kolorimetrisch und zwar in folgender Weise: Die erhaltene Schwefelkohlenstoffprobe kommt in ein farbloses Glasrohr von etwa 1 cm Durchmesser (1 cm = 1 ccm) und nimmt dort eine Höhe von ungefähr 20 cm ein. Ist Jod darin, so erscheint beim Durchblick von oben gegen eine weiße Unterlage die Lösung rötlich. Um die Jodmenge zu bestimmen, wird aus einer eingestellten Jodkalilösung das Jod durch Kaliumnitrit und Schwefelsäure freigemacht, mit Schwefelkohlenstoff ausgeschüttelt, und ebenfalls in gleicher Höhe in ein solches Rohr gegossen. Man nimmt dabei soviel Jodkalium, daß die Probe etwas stärker gefärbt ist als das analysierte Produkt. Dann verdünnt man die Testprobe mit soviel Schwefelkohlenstoff, daß sie beim Durchsehen in gleicher Höhe im Rohre die gleiche Färbung hat wie die analysierte Probe. Das Maß der Verdünnung ergibt dann den Gehalt der Blutprobe an Jod. Beim Urin verfährt man in der Art, daß 20 ccm Urin mit 6 ccm 10prozentiger Natronlage versetzt und behandelt werden, wie bei der Blutprobe beschrieben. Sind nur geringe Jodmengen im Urin, so verwendet man 50 ccm und 15 ccm Natronlauge.

Außer dieser wandte ich noch eine zweite Methode („kaltes Verfahren") an (s. die Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut), die kurz folgendermaßen angestellt wird: 20 bis 50 ccm Urin werden mit 3 ccm 10prozentiger Natronlauge versetzt, ferner werden 3 Spatel (5,0 g) Medizinalkohle mit 20 ccm Wasser und 3 ccm 10prozentiger Natronlauge gemischt. Hierauf mischt man beide Proben. Zum Schluß werden 15 ccm 10proz. Buttersäure zugesetzt, wodurch saure Reaktion entsteht. Dann wird das Ganze auf ein Nutschenfilter gebracht, das Filtrat abgesaugt und mit 100 ccm Wasser bei einem Zusatz von 10 ccm 10proz. Buttersäure nachgewaschen. Das Nachwaschen geschieht in zwei Portionen; die zweite wird erstaufgegossen,

nachdem die erste vollkommen durchgesaugt ist. Das Filtrat behandelt man mit Schwefelsäure und Kaliumnitrit, wie oben beschrieben, schüttelt mit Schwefelkohlenstoff aus, usw.

Es sei kurz darauf hingewiesen, daß Jod, das als Jodkalium im Urin erscheint, mit Sicherheit auf diese Weise nachgewiesen werden kann. Dagegen lassen sich jodierte organische Substanzen nur insoweit nachweisen, als sie durch Nitrit zerlegbar erscheinen.

Zunächst gebe ich hier die Kontrollversuche an, welche ich zur Feststellung vornahm, mit welcher Sicherheit Jodmengen im Blut und Urin von mir nachgewiesen werden konnten.

I. Veraschung von Urin.

Zu 20 ccm Urin wurden zugesetzt:

a) 10 mg Jod als Jodkali, wiedergewonnen 9,85 mg Jod
b) 5 „ „ „ „ 4,95 „ „
c) 1 „ „ „ „ 1,00 „ „

II. Kaltes Verfahren mit Urin.

Zu 50 ccm Urin wurden zugesetzt:

a) 10 mg Jod als Jodkali, wiedergewonnen 9,8 mg Jod
b) 5 „ „ „ „ 4,95 „ „
c) 1 „ „ „ „ 1,00 „ „

III. Veraschung von Blut.

Zu 5 ccm Blut wurden zugesetzt:

a) 10 mg Jod als Jodkali, wiedergewonnen 10 mg Jod
b) 5 „ „ „ „ 4,95 „ „
c) 1 „ „ „ „ 1 „ „
d) 0,1 „ „ „ „ 0,095 „ „
e) 0,05 „ „ „ „ 0,04 „ „
f) 0,01 „ „ „ „ 0,008 „ „

Danach gelang es mir, Mengen von 0,01 mg Jod in 5 ccm Blut nachzuweisen.

Reihe I.

Zur ersten Versuchsreihe verwandte ich einen kleinen Hund (Fox) von 7500 g Gewicht.

Nachdem, soweit erforderlich, die Unterseite (Bauch und Brustkasten) von Haaren befreit und rasiert war, wurden 5,12 g Isapogen sorgfältig eingerieben und der Hund durch Maulkorb verhindert, daran zu lecken. Es erfolgte eine starke Hautreaktion. Die Haut wurde intensiv rot

und offenbar hatte das Tier unangenehme Sensationen. Die Einreibung erfolgte vormittags um 10 Uhr, die erste Blutprobe nach ungefähr 6 Stunden ergab in 5 ccm 0,125 mg Jod. Bis zum anderen Morgen schied der Hund 330 ccm Urin mit dem spezifischen Gewicht 1020 aus. Von diesem Urin wurden 20 ccm verascht und ergaben 4,5 mg Jod. Die kalte Probe ergab in 50 ccm Urin 9,9 mg Jod. Somit enthielt der Gesamturin bei der Veraschung 74,2 mg Jod, bei dem kalten Verfahren 65,2 mg Jod.

Die nächste Blutprobe wurde an demselben Morgen entnommen und ergab 0,06 mg Jod. Der gesamte Versuch ist in folgender Tabelle zusammengestellt:

I. Hundeversuch mit 5,12 g Isapogen 6% = 307 mg Jod.

mg Jod im Urin.

Tag	Urinmenge	Spezif. Gewicht	Kaltes Verfahr. in 50 ccm	Veraschung 20 ccm	Veraschung 50 ccm	Kaltes Verfahr. i. 100 ccm	Veraschung i. 100 ccm	Kaltes Verfahr. in tägl. Menge	Veraschung in tägl. Menge	Gesamt ausscheid. des eingeg. Jods in % K.Verf.	Gesamt ausscheid. des eingeg. Jods in % Verasch
1.	330	1020	9,9	4,5		19,8	22,5	65,2	74,2	21,2	24,15
2	570	1013	3,9	1,6		7,8	8,0	44,5	45,6	14,5	14,18
3.	300	1015	1,05	1,05		2,1	2,1	6,3	6,3	1,95	1,95
4.	125	1035	0,75		0,9	1,5	1,8	1,875	2,25	0,61	0,73
5.	560	1015	0,4		0,4	0,8	0,8	4,48	4,48	1,45	1,45
6.	930	1010	0,07		0,08	0,14	0,16	1,302	1,48	0,423	0,293
7.	900	1009	0,045		0,05	0,09	0,1	0,81	0,9	0,264	0,293
										40,39	43,85

mg Jod im Blut.

bei Veraschung von 5 ccm:

nach 6 Stunden 0,125,
nach 30 Stunden 0,06,
nach 48 Stunden 0,03,
nach 72 Stunden —

Das Ergebnis dieses Versuches läßt sich in folgender Weise zusammenfassen:

Von dem eingeriebenen Jod kamen rund 40% im Urin wieder zur Ausscheidung, und zwar fielen hiervon auf den ersten Tag 24%, auf den zweiten Tag 15%, während vom dritten Tage ab nur noch kleine Mengen von 2—0,3% ausgeschieden wurden. Der Nachweis von Jod wurde geführt bis zum 7. Tage, an dem noch im Gesamturin 0,9 mg Jod festzustellen waren.

Geringe Mengen dürften wohl auch noch in den nächsten Tagen ausgeschieden worden sein. Kurz, die Haupt-Ausscheidung erfolgte am ersten und zweiten Tag. Von da ab findet

sich noch eine lang ausgezogene Auscheidung geringer Jodmengen.

Das Jod wurde, wie aus der Uebereinstimmung der Veraschung und des kalten Verfahrenf hervorgeht, als Jodalkali ausgeschieden. Nur am ersten Tag stimmten die beiden Ziffern nicht ganz genau (21% gegen 24).

Den Ausscheidungsziffern im Urin entspricht in der Hauptsache der Jodgehalt des Blutes. Am ersten Tage waren in 5 ccm 0,125 mg Jod, am zweiten Tage 0,06, am dritten 0,03 mg. Späterhin war ein Jodgehalt des Blutes nicht mehr nachzuweisen.

Es läßt sich demnach das Resultat der Blutuntersuchung dahin zusammenfassen, daß an den drei ersten Tagen nach der Einreibung Jod im Blut nach der von mir angewandten Methode nachweisbar war.

Im ganzen ergibt sich also, daß in diesem Falle beim Hunde, wo eine lebhafte Reaktion der gesamten eingeriebenen Hautfläche zutage trat, auch eine ziemlich starke Resorption von Jod zu verzeichnen war, das dann als Jodalkali im Urin erschien.

Reihe II.

Zur Kontrolle wurde demselben Hunde 307 mg Jod als Jodkali in etwa 10 ccm Wasser gelöst unter die Haut gespritzt. Die Injektion erfolgte am Vormittag um 10 Uhr. Die erste Blutprobe wurde wieder nach 6 Stunden entnommen und ergab 0,55 mg Jod in 5 ccm. Die bis zum anderen Morgen abgesonderte Urinmenge betrug 650 ccm (spez. Gew. 1017). Bei der Veraschung von 20 ccm dieses Urins fanden sich 7,0 mg Jod, bei der kalten Probe in 50 ccm 18,0 mg, d. h. in der Gesamtmenge etwa 230 mg Jod.

Den gesamten Versuch gibt die folgende Tabelle wieder.

Hundeversuch mit Einspritzung von 0,401 g Jodkali = 307 mg Jod.

mg Jod im Urin.

Tag	Urinmenge	Spezif. Gewicht	Kaltes Verfahr. in 50 ccm	Veraschung in 20 ccm	Veraschung in 50 ccm	Kaltes Verfahr. i. 100 ccm	Veraschung i. 100 ccm	Kaltes Verfahr. in tägl. Menge	Veraschung in tägl. Menge	Gesamtausscheidung in % K.Verf.	Gesamtausscheidung in % Verasch.
1.	650	1017	18,0	7,0		36,0	35,0	234	227,5	78,1	74,11
2.	920	1013	2,0		1,95	4,0	3,9	36,8	35,88	11,9	11,7
3.	800	1015	0,7		0,65	4,0	3,9	12,6	11,7	4,1	3,8
4.	750	1010	0,11		0,12	0,22	0,24	1,65	1,70	0,5	0,5
5.	640	1016	0,04		0,07	0,08	0,14	0,51	0,88	0,16	0,28
										94,76	90,38

mg Jod im Blut

bei Veraschung von 5 ccm Blut:

nach 6 Stunden 0,55, nach 1 Tag 0,05, nach 2 Tagen 0,005 nach 3 Tagen —.

Es ergibt sich demnach:

Am ersten Tag war der Jodgehalt des Blutes nach der Jodkalieinspritzung etwa der vierfache (0,55 : 0,125) wie nach Einreibung; am zweiten Tag etwa der gleiche (0,05 : 0,66), am dritten Tag war der Jodgehalt nach Einspritzung geringer, wie nach Einreibung (0,005 : 0,03). In beiden Fällen fiel der Jodgehalt des Blutes vom ersten zum zweiten und vom zweiten zum dritten Tag stark ab.

Nach Einspritzung erfolgte die Hauptausscheidung des Jodes im Urin am ersten Tag (78%), eine geringere (12%) am zweiten Tag, und noch weniger (4%) am dritten Tag. Die entsprechenden Ziffern nach Einreibung betrugen 24%, 14%, 2% des eingeriebenen Jodes. Im ganzen entsprechen demnach die Ausscheidungsziffern im Urin dem Jodgehalt des Blutes.

Das Jod wurde im Urin als Jodalkali ausgeschieden, wie die Uebereinstimmung der Veraschung und des kalten Verfahrens zeigt.

Ich gehe nunmehr über zu den Versuchen am Menschen.

III. Reihe.

Der Patient reibt selbst sorgfältig unter Aufsicht 10 ccm Isapogen auf der Brust ein, etwa 20 Minuten lang. Eine Reaktion von seiten der Haut erfolgt nicht. Das Resultat der Ausscheidung im Urin ist in folgender Tabelle enthalten:

I. Patient mit 10 ccm Isapogen = 600 mg Jod.

Tag	Urinmenge	Spezif. Gewicht	Kaltes Verfahr. in 50 ccm mg J	Veraschung in 50 ccm mg J	Kaltes Verfahr. i. 100 ccm mg J	Veraschung i. 100 ccm mg J	Kaltes Verfahr. in tägl. Menge mg J	Veraschung in tägl. Menge mg J
1.	750	1032	0,02	0,03	0,04	0,06	0,3	0,45
2.	1400	1022	0,01	0,02	0,02	0,04	0,28	0,56
3.	1800	1015	0,008	0,008	0,016	0,016	0,28	0,28

IV. Reihe.

Die Einreibung bei dem zweiten Patienten erfolgte unter denselben Bedingungen wie oben (Reihe III).

II. Patient mit 10 ccm Iapogen = 600 mg Jod.

Tag	Urinmenge	Spezif. Gewicht	Kaltes Verfahr. in 50ccm	Veraschung in 50ccm	Kaltes Verfahr. i. 100ccm	Veraschung i. 100ccm	Kaltes Verfahr. in tägl. Menge	Veraschung in tägl. Menge
			mg J	mg J	mg J	mg J	mg J	mg J
1.	250	1020	0,015	0,015	0,030	0,030	0,075	0,075
2.	1400	1028	0,008	0,015	0,016	0,030	0,0224	0,042
3.	1350	1021	0,005	0,005	0,010	0,010	0,0135	0,0135

Die Tabellen zeigen: Der erste Patient schied in den drei Tagen nach der Einreibung im Urin 0,45, 0,56 und 0,28 mg Jod aus, der zweite 0,08, 0,04, 0,01 mg. Die beiden Versuche stimmten im wesentlichen überein. Es ist in diesen Fällen demnach offenbar Jod nur spurenweise resorbiert worden, doch dauerte die Ausscheidung mehrere Tage. Daß so wenig Jod aufgenommen wurde, hängt offenbar mit der relativ geringen Reaktion der Haut zusammen. Doch sei speziell darauf hingewiesen, daß keine Nierenaffektion vorlag. Immerhin ließ sich eine, wenn auch geringe, Jodaufnahme nachweisen. Eine spätere Untersuchung wird festzustellen haben, wie sich beim Menschen unter günstigeren Umständen die Resorption stellt.

Fasse ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen am Tier und Menschen zusammen, so ergibt sich:

Bei starker Haut-Reaktion, wie sie am Hunde festzustellen war, werden aus Isapogen-Einreibungen relativ bedeutende Mengen Jod resorbiert und als Jodalkali im Urin ausgeschieden. Erfolgt, wie es bei den beiden Patienten der Fall war, keine Reaktion seitens der Haut, so findet sich auch dann eine Jodaufnahme, doch ist diese außerordentlich gering.

Der Jodgehalt des Blutes entspricht der Jodausscheidung im Urin.

*

Zum Schluß meiner vorstehenden Arbeit gestatte ich mir, Herrn Geh. Rat Professor Dr. Geppert und Herrn Lütt-ringhaus, Assistent des Pharmakologischen Instituts, meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturangabe.

Voerner: Erfahrungen mit Isapogen. Münch. Med. Wochenschrift. 1914. S. 421.

Eulenberg: Isapogen. Med. Klinik. Nr. 17. 1914.

Salomonsky: Salicyl Isapogen und Isapogen in der allgemeinen und sportärztlichen Praxis. Deutsche Med. Wochenschrift. Nr. 45. Nov. 1925.

Lebenslauf.

Am 18. Juni 1902 wurde ich als Tochter des Medizinalbeamten Dr. med. E. Bötticher zu Gießen geboren. Ich besuchte zuerst von Ostern 1909 bis Ostern 1919 die Höhere Mädchenschule, sodann von Ostern 1919 bis Ostern 1922 die Hessische Oberrealschule in Gießen, wo ich 1922 das Reifezeugnis erhielt. Dann widmete ich mich zehn Semester lang dem Studium der Medizin an der Hessischen Landesuniversität Gießen, das ich am 25. Mai 1927 mit dem Staatsexamen abschloß. Seit Juni 1927 befinde ich mich als Medizinalpraktikantin an der Gießener Medizinischen Klinik.